

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.17.031

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190424.1602.014.html(2019-04-25)

硬化蛋白抗体在骨骼疾病中的治疗及机制研究新进展

许琳¹,徐静晨¹综述,黄炎²审校

(口腔疾病研究国家重点实验室/国家口腔疾病临床医学研究中心/四川大学华西口腔医院:

1. 正畸科;2. 种植科,成都 610041)

[摘要] 硬化蛋白(Scl)作为一种骨形成的负调节因子,通过 Wnt- β -Catenin 信号通路在骨代谢过程中起着重要作用。近年越来越多的研究数据表明,Scl 抗体(Scl-Ab)能拮抗 Scl 的抑制成骨作用,在临床治疗骨质疏松及骨折后愈合修复表现出优异的效果。不仅如此,Scl-Ab 在治疗其他骨骼疾病如成骨不全症、类风湿性关节炎、多发性骨髓瘤中也可发挥一定积极作用。

[关键词] 硬化蛋白;抗体,单克隆;机制;肌骨骼疾病;骨质疏松

[中图分类号] R730

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)17-3010-04

Recent advances of sclerostin antibody for the treatment of bone diseases and its mechanism

XU Lin¹, XU Jingchen¹, HUANG Yan²

(1. Department of Stomatology; 2. Department of Implantology, National Key Laboratory of Oral Disease Research/National Center for Clinical Medicine of Stomatological Diseases/West China Hospital of Stomatology of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] As an inhibitor of osteogenesis, sclerostin (Scl) plays a vital role in bone metabolism through Wnt- β -Catenin signaling pathway. It is confirmed that the monoclonal antibody targeting Scl (Scl-Ab) can antagonize the negative effect of osteogenesis, thus having advantageous effects on treating osteoporosis and bone fracture in clinical in recent years. Besides, Scl-Ab has indicated efficacy and superiority on other bone diseases, such as osteogenesis imperfecta, rheumatoid arthritis and multiple myeloma.

[Key words] sclerostin; antibodies, monoclonal; mechanism; musculoskeletal diseases; osteoporosis

硬化蛋白(sclerostin, Scl)是 Sost 基因的表达产物,于 1958 年由 Van Hul 和 Balemans 在骨硬化病和 Van Buchem 病研究中发现并分离获得^[1]。Scl 主要由骨细胞分泌,在成骨细胞的分化、增殖、迁移过程中具有抑制骨形成、促进骨吸收的作用^[2]。有研究发现,Scl 抗体(Scl-antibody, Scl-Ab)能降低 Scl 水平并阻止其与相关受体结合,从而产生相反作用,在一定程度上促进成骨^[3]。

骨骼疾病类型较多,包括骨质疏松症、骨折、骨关节疾病等,对患者的生活及生存质量造成不同程度的影响。近年来研究显示,应用 Scl-Ab 可增加临床前动物模型及骨质疏松症患者的骨量,且被评价是绝经后骨质疏松症等骨疾病的潜在治疗方法之一^[4]。除此之外,Scl-Ab 在骨折、骨发育不良、关节疾病、多发性骨髓瘤等其他骨骼疾病的治疗过程中也有一定积极影响。本文就 Scl-Ab 针对骨骼疾病所发挥的治疗作用和涉及的分子机制进行概述。

1 Scl-Ab 的生物学机制

在骨组织代谢过程中,Scl-Ab 参与调节骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)向成骨细胞

分化、促进成骨细胞增殖和分化,同时抑制成骨细胞的程序性死亡,间接影响破骨细胞的功能^[5]。

1.1 Scl-Ab 与成骨相关细胞 (1)Wnt- β -Catenin 信号通路在促成骨效应中具有关键的作用。Scl 是 Wnt 信号通路的负性调控因子,与成骨细胞表面受体低密度脂蛋白受体相关蛋白(low-density lipoprotein receptor-related proteins 5/6, LRP5/6)和 Frizzled 受体结合,解除了 Scl 对 Wnt 信号通路的抑制,在 T 细胞因子和淋巴增强因子的作用下启动靶基因 Lef 和 Tcf 转录因子的转录和翻译,提高骨相关基因 RUNX2 和 Osterix 等的表达^[6],激活成骨细胞分泌骨基质,促进骨形成。(2)Scl-Ab 与骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)通路关系的相关研究。Scl 氨基酸序列远端与 BMP-7 的 Cerebus/DAN 蛋白相似,而后者是 BMP 信号通路的经典拮抗分子^[7]。TINSLEY 等^[8]发现系统性注射 Scl-Ab 结合局部注射 BMP-2 可明显促进大鼠股骨愈合。这表明 Scl-Ab 与 BMP-2 的信号通路存在交叉,可能有协同作用。(3)成骨细胞功能异常与其自噬作用受到抑制有关^[9]。Scl-Ab 可逆转糖皮质激素对骨形成的抑制作用,通过

提高成骨细胞的自噬作用而维持成骨细胞活性,促进骨形成^[10]。(4) Scl-Ab 对成骨细胞的作用在 DNA 水平方面的研究。Scl-Ab 可加速修复成骨细胞的 DNA,减少 DNA 双链破坏标记蛋白(γ -H2AX protein, γ -H2AX)的数量,提高 DNA 修复蛋白 Ku70 的表达,进而减少成骨细胞的凋亡^[11]。Scl-Ab 可通过改变基因转录和表达来促进成骨,但体内药物浓度和抗体活性的精细调控机制及与其他信号分子、激素的交互作用还有待进一步研究。

1.2 Scl-Ab 与破骨细胞 临床和动物实验表明 Scl-Ab 对成骨和破骨可能具有双重作用,其不但提高骨形成效应,同时一定程度抑制了骨代谢活动,降低破骨细胞活性,减少骨吸收^[12-13]。Scl-Ab 的抗骨吸收效应主要是通过核因子 κ B 受体活化因子及其配体(receptor activator for nuclear factor- κ B and ligand, RANK/RANKL)信号通路发挥作用。Scl-Ab 通过提高骨细胞表达 RANK/RANKL 和骨保护素,进而降低破骨细胞的活性,发挥抗骨代谢的作用^[14]。此外,越来越多的实验发现,Scl-Ab 对破骨细胞有直接作用。老年鼠的破骨细胞会分泌一定的 Scl 而导致骨质流失,Scl-Ab 可一定程度上直接抑制破骨细胞的骨代谢效应^[15]。

以往实验发现,对绝经骨质疏松大鼠应用 Scl-Ab 后发生骨吸收标志物抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (tartrate-resistant acid phosphatase-5b, TRAP-5b)、 β 氨基胍头孢菌素(β -cefotaxime)等水平降低,并在中后期维持较低的水平^[16],这表明破骨细胞的功能受到一定抑制。部分临床前研究在灵长类猿猴中应用 Scl-Ab 后并未出现骨吸收标记物的降低和明显的破骨效应^[17],故有学者认为,Scl-Ab 更多的是“骨改建”,即不需先激活破骨细胞而进行骨吸收;而特里帕肽等治疗骨骼疾病的促合成药物,是“骨重建”,即在破骨细胞激活后再进行骨合成活动^[18]。Scl-Ab 在治疗中后期可持续而温和地发挥抗骨吸收的作用,这在某种意义上提示其较低的致癌性和更高的安全性。

1.3 Scl-Ab 对其他细胞的作用 Scl-Ab 不仅对成骨细胞有极大的促进作用,还参与调节 MSC 向成骨细胞的分化,促进骨细胞的成熟和基质矿化。刺激性因素(如辐射)可使 MSC 成脂向分化,Scl-Ab 可减少关键转录因子 CCAAT 增强结合蛋白 α (CCAAT-enhancer-binding protein- α , C/EBP- α)和过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR- β)的表达,提高骨髓造血微环境中的活性氧类(reactive oxygen species, ROS)分子水平,激活 Wnt 信号通路,中断 MSC 的脂向转化,进而促进 MSC 的成骨向分化^[11,19]。Scl-Ab 通过 Tomato 信号使骨细胞维持良好的骨小管结构,增加骨形成终

末细胞的分化和成熟,对骨基质矿化起到关键作用^[20]。

2 Scl-Ab 在骨骼疾病中的临床应用

传统治疗骨骼类疾病的药物主要分为两类,一种通过不受成骨细胞直接抑制作用的内源性甲状旁腺功能,间接刺激骨形成;另一种是由药物自身直接刺激成骨细胞。但这些药物在临床应用中存在着诸如无法修复及改善已受损的骨微结构、应用不便、费用较高、潜在骨肉瘤发病风险等问题。Scl-Ab 因其在促进骨合成、抑制骨吸收方面的高效性和靶向性而成为近来骨骼疾病治疗的研究热点。目前,Scl-Ab 在骨质疏松方面的研究资料最为丰富,其在骨质疏松的短期疗效已经得到证实,在早期即启动骨生成效应,晚期降低骨吸收效应^[21]。

目前,临床和科研中使用的 Scl-Ab 主要有 3 种, Amgen (Romosozumab)、Eli Lilly (Blosozumab) 和 Novartis (BPS804)。Blosozumab 是免疫球蛋白 G4 (immunoglobulin G4, IgG4),而 Novartis (BPS804) 是 IgG2。Romosozumab 的研究较深入,具有极大的应用潜力,已进入 III 期临床试验。以下将根据各类骨骼疾病进行分述。

2.1 骨质疏松

2.1.1 绝经后骨质疏松 Scl-Ab 对于绝经后骨质疏松效果较好,且相关药物已进入临床试验阶段,安全性较高。动物实验表明,Scl-Ab 能够通过形成促进骨合成,抑制骨吸收,有效治疗卵巢摘除大鼠的骨质疏松并在此过程中呈现出剂量依赖性效应^[22]。此外,目前已有临床试验对 Scl-Ab 应用于人体的疗效及安全性进行研究,如 Blosozumab 和 Romosozumab。RECKER 等^[23]对 Blosozumab 进行的随机双盲安慰剂对照的 II 期临床试验中,共纳入 120 名绝经后骨质密度低的女性,分别给予不同剂量的 Blosozumab 及安慰剂,结果表明,该药能够明显提高脊柱、股骨颈及髌骨的骨质密度,且有剂量依赖性;在此过程中,骨形成标志物如 TRAP-5b 等有明显提高,而骨吸收标志物则明显下降。PADHI 等^[24]同样采用随机双盲对照的方法,纳入 32 名绝经后女性和 16 名骨质密度降低的健康男性,分别采用不同剂量的 Romosozumab 和安慰剂治疗,结果显示 Blosozumab 可使腰椎骨密度增加 4%~7%,并且试验组的不良事件的发生率与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.1.2 其他亚型的骨质疏松 Scl-Ab 在治疗糖皮质激素、肾病和脊髓损伤诱导的骨质疏松症中的作用。有研究表明,Scl-Ab 通过提高成骨细胞的自噬功能来维持自身活性,进而抑制糖皮质激素所致骨质疏松的进展^[10]。Wnt 信号通路在慢性肾病动物模型中表达异常,Scl 水平升高。而 Scl-Ab 可提高慢性肾病大鼠

骨的生物力学特性,增加骨量,增强骨的机械性能,但在甲状旁腺素(parathyroid hormone,PTH)水平较高时效果不明显^[25]。以上研究提示,若要通过 Scl-Ab 改善慢性肾病患者骨骼性能和降低骨骼风险,必须控制患者体内的 PTH 水平。QIN 等^[26]研究发现,Scl-Ab 可阻止脊髓损伤大鼠股骨远端骨矿物质密度和小梁骨体积的明显下降,并使骨形成增加。故 Scl-Ab 有望为急性完全性脊髓损伤后的骨质丧失或由于神经系统疾病所致的骨质疏松症提供新的思路和方法。

2.1.3 Scl-Ab 与其他治疗方式的联用方案 多项研究表明,Scl-Ab 与治疗骨骼疾病的传统药物联用,可能会提高治疗效果,使患者受益。GAD 等^[27]发现,Scl-Ab 与雷洛昔芬联合用药较单独用药对于血清 TRAP-5b、骨钙素及胰岛素样生长因子的提高更为明显。WU 等^[28]也发现,Scl-Ab 与 PTH 对卵巢摘除大鼠的骨质疏松症的治疗具有叠加作用。在保证安全的情况下,将 Scl-Ab 与雷洛昔芬或 PTH 联用,或者配合身体训练等传统方法,均可使骨质疏松症的治疗受益。

2.2 骨折 目前大多数学者认为,Scl-Ab 对各种类型骨折的治疗具有良好效果。SHAH 等^[29]认为,Scl-Ab 治疗可改善肩袖破裂修补术后的疗效,因其除了修复骨折部位,还可促进干骺端及未受损伤骨的骨形成,增加肌肉附着位点的骨矿物质密度,从而改善物的生物力学性质。Scl-Ab 对复杂性骨折及伴 1 型糖尿病的骨折愈合和骨骼质量也有积极影响^[30]。TINSLEY 等^[8]的研究证实,局部重组 BMP-2 结合全身 Scl-Ab 治疗能够更强地促进骨质缺损愈合,故提出将骨诱导剂与 Scl-Ab 结合可以进一步促进骨折修复。目前 Scl-Ab 在骨折临床前动物实验中基本表现出良好地效果,这为前期临床试验奠定了基础。

2.3 成骨不全症 成骨不全症是以骨质减少为特征的遗传性骨发育不良,易导致骨折,儿童时期症状最明显。虽然双磷酸盐已经广泛用于治疗儿童成骨不全症,但其对椎体参数的改善作用及长骨骨折率的影响尚不肯定,而 Scl-Ab 在动物实验及临床试验中初步展示出了促进骨合成代谢良好的应用前景^[31]。GLORIEUX 等^[32]对 Novartis(BPS804)所进行的 II 期临床试验提示,其可以促进骨形成,减少骨吸收,同时提高成骨不全症患者的脊柱密度。

2.4 关节疾病 目前的研究显示,Wnt 和 BMP 信号通路已经成为调节风湿性疾病骨转移的关键途径,这些途径涉及类风湿性关节炎的骨丢失和强直性脊柱炎的骨形成。WEHMEYER 等^[33]研究发现,在慢性肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)依赖性关节炎中,缺乏 Scl-Ab 的抑制作用可导致类风湿性关节炎的加速进展;在小鼠疾病模型中,抑制 Scl 虽

未能改善其临床体征,但减轻了其严重性。CHEN 等^[34]的研究显示,Scl-Ab 完全阻止了 hTNFtg 小鼠中骨侵蚀的进展,同时保护关节软骨,提示 Scl-Ab 可能成为增强炎症性关节炎骨修复的有效工具。故推测将 TNF- α 抑制剂与 Scl-Ab 联用可能在关节炎的治疗中具有积极前景,但具体应用尚需进一步研究证实。

2.5 转移性骨肿瘤和癌症引起的骨丢失 Scl-Ab 在干扰乳腺癌的骨转移和恶性骨病中也取得了积极的成果。ZHU 等^[35]的研究发现,Scl 在乳腺癌肿瘤组织和细胞系中过表达,可促进乳腺癌细胞的迁移,侵袭,最终导致骨质溶解。将 Scl-Ab 与抗肿瘤药物如蛋白酶抑制剂 Carfilzomib 和唑来膦酸等联合用于多发性骨髓瘤治疗,能够一定程度地抑制肿瘤,减少患者骨折风险^[3,36]。使用 Scl-Ab 作为辅助手段来治疗和预防恶性骨病已有一定的效果,需要进一步的研究来确定可能从早期受益的患者亚群。

3 展 望

Scl-Ab 主要通过 Wnt 信号通路作用于成骨细胞、破骨细胞、骨细胞等多种细胞,具有优异的骨合成代谢的效应和一定的抑制破骨效应。相比于以特里帕德为代表的合成代谢药物,临床前动物实验和临床试验均表明以 Romosozumab 为代表的 Scl-Ab 在治疗骨质疏松疾病中有望成为一线治疗药物,同时在其他骨骼疾病中也具有极大的应用潜力。DAS 等^[37]通过啮齿类动物应用 Scl-Ab 的系统评价证明 Scl-Ab 治疗和改善骨形成、骨密度、骨量和小梁厚度之间的明显联系,这为指导 Scl-Ab 在临床中的应用提供了一定的理论依据。一项关于 Scl-Ab 骨组织工程的系统评价证明了其对次级骨折的预防性作用,同时指出目前的研究有一定局限性,例如缺乏机械性能和剂量反应的研究^[38]。PUNDOLE 等^[39]通过 Cochrane 系统评价发现其疾病分型、药物剂量、对初级骨折和次级骨折的效果还有待进一步探究。虽然目前临床试验尚未发现 Scl-Ab 有骨肿瘤风险,但仍有一些短期出现的不良反应,例如头痛、便秘、注射部位的超敏反应等^[24],故 Scl-Ab 的长期疗效和安全性仍有待进一步探究与证实。未来将需要更多高质量、大样本的临床研究,来确定 Scl-Ab 的安全性和最佳应用方案,例如疗程、联用方案、长期疗效等,以达到高效性、个体化和靶向性的治疗目标。

参考文献

- [1] BALEMANS W, VANHUL W. Van Buchem disease and sclerosteosis[M]. Springer Berlin Heidelberg, 2009.
- [2] DELGADO-CALLE J, SATO A Y, BELLIDO T. Role and mechanism of action of Sclerostin in bone[J]. Bone, 2017, 96(5): 29-37.

- [3] MCDONALD M M, REAGAN M R, YOULTEN S E, et al. Inhibiting the osteocyte-specific protein sclerostin increases bone mass and fracture resistance in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2017, 129(26):3452-3464.
- [4] FUKUMOTO S, MATSUMOTO T. Recent advances in the management of osteoporosis [J]. *F1000Res*, 2017, 6(6):625.
- [5] BANDEIRA L, LEWIECKI E M, BILEZIKIAN J P. Romosozumab for the treatment of osteoporosis[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2017, 17(2):255-263.
- [6] PÉREZ-CAMPO F, SANTURTUN A, GARCÍA-IBARBIA C, et al. Osterix and RUNX2 are transcriptional regulators of sclerostin in human bone[J]. *Calcif Tissue Int*, 2016, 99(3):302-309.
- [7] KRAUSE C, KORCHYNSKYI O, DE ROOIJ K, et al. Distinct modes of inhibition by sclerostin on bone morphogenetic protein and wnt signaling pathways[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(53):41614-41626.
- [8] TINSLEY B, DUKAS A, PENSAK M, et al. Systemic administration of sclerostin antibody enhances bone morphogenetic protein-induced femoral defect repair in a rat model[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2015, 97(22):1852-1859.
- [9] PIETRZYK B, SMERTKA M, CHUDEK J. Sclerostin: Intracellular mechanisms of action and its role in the pathogenesis of skeletal and vascular disorders[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26(8):1283-1291.
- [10] YAO W, DAI W, JIANG L, et al. Sclerostin-antibody treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis maintained bone mass and strength[J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(1):283-294.
- [11] CHANDRA A, LIN T, YOUNG T, et al. Suppression of Sclerostin alleviates radiation-induced bone loss by protecting bone-forming cells and their progenitors through distinct mechanisms[J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(2):360-372.
- [12] LI X, NIU Q, WARMINGTON K, et al. Progressive increases in bone mass and bone strength in an ovariectomized rat model of osteoporosis after 26 weeks of treatment with a sclerostin antibody[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(12):4785-4797.
- [13] SHAHNAZARI M, WRONSKI T, CHU V, et al. Early response of bone marrow osteoprogenitors to skeletal unloading and sclerostin antibody [J]. *Calcif Tissue Int*, 2012, 91(1):50-58.
- [14] WIJENAYAKA A, KOGAWA M, LIM H, et al. Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway [J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(10):e25900.
- [15] OTA K, QUINT P, RUAN M, et al. Sclerostin is expressed in osteoclasts from aged mice and reduces osteoclast-mediated stimulation of mineralization[J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(8):1901-1907.
- [16] STOLINA M, DWYER D, NIU Q T, et al. Temporal changes in systemic and local expression of bone turnover markers during six months of sclerostin antibody administration to ovariectomized rats[J]. *Bone*, 2014, 67(5):305-313.
- [17] OMINSKY M S, VLASSEROS F, JOLETTE J, et al. Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density, and bone strength[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(5):948-959.
- [18] LIM S Y, BOLSTER M B. Profile of romosozumab and its potential in the management of osteoporosis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11:1221-1231.
- [19] ATASHI F, MODARRESSI A, PEPPER M. The role of reactive oxygen species in mesenchymal stem cell adipogenic and osteogenic differentiation; a review [J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(10):1150-1163.
- [20] NANGO N, KUBOTA S, HASEGAWA T, et al. Osteocyte-directed bone demineralization along canaliculi[J]. *Bone*, 2016, 84(2):279-288.
- [21] CANALIS E. New treatment modalities in osteoporosis [J]. *Endocr Pract*, 2010, 16(5):855-863.
- [22] ZHANG D, HU M, CHU T, et al. Sclerostin antibody prevented progressive bone loss in combined ovariectomized and concurrent functional disuse[J]. *Bone*, 2016, 87(1):161-168.
- [23] RECKER R R, BENSON C T, MATSUMOTO T, et al. A randomized, double-blind phase 2 clinical trial of blosozumab, a sclerostin antibody, in postmenopausal women with low bone mineral density [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(2):216-224.
- [24] PADHI D, ALLISON M, KIVITZ A J, et al. Multiple doses of sclerostin antibody romosozumab in healthy men and postmenopausal women with low bone mass; a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(2):168-178.
- [25] NEWMAN C L, CHEN N X, SMITH E, et al. Compromised vertebral structural and mechanical properties associated with progressive kidney disease and the effects of traditional pharmacological interventions [J]. *Bone*, 2015, 77(1):50-56.
- [26] QIN W, LI X, PENG Y, et al. Sclerostin antibody preserves the morphology and structure of osteocytes and blocks the severe skeletal deterioration after motor-complete spinal cord injury in rats [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(11):1994-2004.
- [27] GAD ALLAM H I. Effects of a combination therapy of sclerostin antibody III and raloxifene on bone formation markers in avariectomized rats [J]. *Jepsp*, 2016, 26(1):46-50.
- [28] WU J Y, AARNISALO P, BASTEPE M, et al. Gs α enhances commitment of mesenchymal progenitors to the osteoblast lineage but restrains osteoblast differentiation in mice [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(9):3492-3504. (下转第 3017 页)

lence of needlestick injuries among healthcare workers in the accident and emergency department of a teaching hospital in Nigeria[J]. *Ann Med Health Sci Res*, 2016, 5(6): 392-396.

- [21] 周小梅, 谭庆, 廖小平, 等. 临床护士血源性职业暴露的危险因素[J]. *中国消毒学杂志*, 2015, 32(1): 35-36.
- [22] 李会玲, 罗立新, 黄桂兰, 等. 76 例医务人员血源性职业暴露的调查分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2015, 26(21): 4814-4816.
- [23] 朱琴, 王仕兰, 杨文才. 89 例医务人员血源性职业暴露的原因及防护措施分析[J]. *临床调护中国民间疗法*, 2017, 25(12): 99-100.
- [24] 刘媛媛, 王利, 王红梅. 医护人员血源性职业暴露分析与防控[J]. *当代护士*, 2018, 25(28): 20-21.
- [25] HASAK J M, NOVAK C B, PATTERSON J M M, et al. Prevalence of needlestick injuries, attitude changes, and prevention practices over 12 years in an urban academic hospital surgery department[J]. *Ann Surg*, 2018, 267(2): 291-296.
- [26] 胡聂, 陈博, 沈端端, 等. 护理专业学生针刺伤后真实感受的质性研究[J]. *中华护理杂志*, 2012, 47(2): 129-131.
- [27] 章玉兰, 杜菊媛. 急诊医护人员血源性职业暴露后心理健康调查[J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21(7): 1372-1374.
- [28] 邸红军, 施月仙, 臧红新, 等. 医务人员针刺伤预防策略的最佳证据总结[J]. *中华护理杂志*, 2017, 52(1): 93-98.
- [29] 周国清, 尹丹萍, 何多多, 等. 临床针刺伤的相关因素及防治措施[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(4): 628-630.
- [30] 黄惠玲, 高晓东, 刘诗勤, 等. 全球医护人员针刺伤的疾

经济负担文献研究[J]. *中国感染控制杂志*, 2017, 16(7): 610-615.

- [31] TARIGAN L H, CIFUENTES M, QUINN M, et al. Prevention of needlestick injuries in healthcare facilities: a meta-analysis[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2015, 36(7): 823-829.
- [32] AN H S, KO S, BANG J H, et al. Elimination of Lancet-Related Needlestick Injuries Using a Safety-Engineered Lancet: Experience in a Hospital[J]. *Infect Chemother*, 2018, 50(4): 319-327.
- [33] SCHUURMANS J, LUTGENS S P, GROEN L, et al. Do safety engineered devices reduce needlestick injuries? [J]. *J Hosp Infect*, 2018, 100(1): 99-104.
- [34] RAJKUMARI N, THANBUANA B T, JOHN N V, et al. A prospective look at the burden of sharps injuries and splashes among trauma health care workers in developing countries: true picture or tip of iceberg [J]. *Injury*, 2014, 45(9): 1470-1478.
- [35] JEONG J S, SON H M, JEONG I S, et al. Qualitative content analysis of psychologic discomfort and coping process after needlestick injuries among health care workers[J]. *Am J Infect Control*, 2016, 44(2): 183-188.
- [36] REZAEI S, HAJIZADEH M, ZANDIAN H, et al. Period prevalence and reporting rate of needlestick injuries to nurses in Iran: a systematic review and meta-analysis[J]. *Res Nurs Health*, 2017, 40(4): 311-322.

(收稿日期: 2018-12-02 修回日期: 2019-04-24)

(上接第 3013 页)

- [29] SHAH S A, KORMPAKIS I, HAVLIOGLU N, et al. Sclerostin antibody treatment enhances rotator cuff tendon-to-bone healing in an animal model[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2017, 99(10): 855-864.
- [30] YEE C S, XIE L, HATSELL S, et al. Sclerostin antibody treatment improves fracture outcomes in a type I diabetic mouse model[J]. *Bone*, 2016, 82(1): 122-134.
- [31] GRAFE I, ALEXANDER S, YANG T, et al. Sclerostin antibody treatment improves the bone phenotype of *Crtap*^{-/-} mice, a model of recessive osteogenesis imperfecta[J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(5): 1030-1040.
- [32] GLORIEUX F H, DEVOGELAER J P, DURIGOVA M, et al. BPS804 anti-sclerostin antibody in adults with moderate osteogenesis imperfecta: results of a randomized phase 2a trial[J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(7): 1496-1504.
- [33] WEHMEYER C, FRANK S, BECKMANN D, et al. Sclerostin inhibition promotes TNF-dependent inflammatory joint destruction[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(330): 330ra335.
- [34] CHEN X X, BAUM W, DWYER D, et al. Sclerostin inhibition reverses systemic, periarticular and local bone loss in ar-

thritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(10): 1732-1736.

- [35] ZHU M, LIU C, LI S, et al. Sclerostin induced tumor growth, bone metastasis and osteolysis in breast cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11399.
- [36] EDA H, SANTO L, WEIN M N, et al. Regulation of sclerostin expression in multiple myeloma by *Dkk-1*: a potential therapeutic strategy for myeloma bone disease [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(6): 1225-1234.
- [37] DAS S, CROCKETT J C. Osteoporosis—a current view of pharmacological prevention and treatment[J]. *Drug Des, Devel Ther*, 2013(7): 435-448.
- [38] HOSSEINPOUR S, RAD M R, KHOJASTEH A, et al. Antibody administration for bone tissue engineering: a systematic review[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2018, 13(4): 292-315.
- [39] PUNDOLE X, LOPEZOLIVO M A, SUAREZALMAZOR M E, et al. Anti-sclerostin antibodies for the treatment of osteoporosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017(4): CD012640.

(收稿日期: 2018-11-26 修回日期: 2019-04-18)